Anti-Retroviral Treatment: Side Effect Management

92-02567/

ANTI-RETROVIRAL TREATMENT: SIDE EFFECT MANAGEMENT

Report Prepared by
Dr. Anita Rachlis, MD, FRCPC
University of Toronto, Toronto, Ontario

Published by authority of the Minister of National Health and Welfare

Health and Welfare Canada
October 1991

DD-91-4

Contributors

Dr. A. MacLeod, Vancouver
Dr. J. Montaner, Vancouver
Dr. J. Gill, Calgary
Dr. K. Logue, Toronto
Ms. M. Bonner, Toronto
Dr. R. Beaulieu, Montreal
Dr. W. Schlech, Halifax
Dr. F. Lebel, Montreal
Ms. L. Houle, Burroughs Wellcome, Montreal
Pharmaceutical Group, Bristol-Myers Squibb, Montreal

© Minister of Supply and Services Canada
1991
Catalogue No. H42-2/51-1991
ISBN 0-662-58266-7

This report was prepared by Dr. Anita Rachlis, MD, FRCPC, University of Toronto, under a contract from the Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada.

Dr. Rachlis's report was reviewed by the Expert Advisory Committee on HIV Therapies, which endorsed the final product.

The views and recommendations contained herein represent the opinions of the author and the contributors and do not necessarily constitute endorsement by the Department of National Health and Welfare.

October 1991

TABLE OF CONTENTS

Page

1. **INTRODUCTION** 1

2. **ZIDOVUDINE (AZT, RETROVIR®)** 2

Therapeutic Activity 2

Benefits Seen in Clinical Studies 2

Indications 2

Dosage Forms 2

Dosage Regimen 3

Adults 3

Children 3

Monitoring the Patient on Zidovudine 3

Adverse Effects 4

Early Adverse Reactions 4

Hematologic Adverse Reactions 5

Neurologic Adverse Reactions 7

Late Adverse Reactions 8

Myopathy 8

Hepatotoxicity 8

Nail Discolouration 8

Carcinogenicity 8

Drug Resistance 9

Concomitant Medications 9

3. **DIDANOSINE (DIDEOXYINOSINE, ddI, VIDEX®)** 11

Therapeutic Activity 11

Benefits Seen in Clinical Studies 11

Indications 11

Dosage Forms 12

Monitoring 12

... continued

TABLE OF CONTENTS (cont'd)

Page

3. Didanosine (Dideoxyinosine, ddI, VIDEX®) (cont'd)

Adverse Effects 12

Neurologic Adverse Effects 13
Gastrointestinal Adverse Effects 14
Hepatotoxicity 15
Hyperuricemia 16
Cardiac Arrythmias 16
Other Adverse Effects 16

4. REFERENCES 17

REGIONAL RESOURCE PHYSICIANS 19

1. INTRODUCTION

The progression of infection with the human immunodeficiency virus (HIV) varies with the individual patient. The median time from initial infection with HIV to development of AIDS is now approximately ten to twelve years. Symptoms associated with HIV infection can be related directly to the viral infection or indirectly to infections or malignancies that occur as a result of the immune suppression (depletion of CD4 cells) induced by the virus. Management of HIV infection involves the treatment and prophylaxis of associated infections, treatment of malignancies, and anti-retroviral treatment.

This report provides information on how to monitor patients on anti-retroviral therapy, specifically the two nucleoside analogues, zidovudine (azidothymidine, AZT, Retrovir®) and didanosine (dideoxyinosine, ddI, Videx®). It also discusses the management of the adverse reactions associated with these agents.

It is important to recognize that knowledge about HIV infection is rapidly changing and that new clinical information may alter this publication.

2. ZIDOVUDINE (AZT, RETROVIR®)

Therapeutic Activity

Zidovudine is a thymidine analogue that inhibits virus replication. The drug interferes with a virus-specific enzyme, reverse transcriptase, which is an RNA-dependent DNA polymerase and which acts as a chain terminator of viral DNA synthesis.

Benefits Seen in Clinical Studies

Studies of zidovudine in patients with advanced HIV infection (CD4 cell count of less than 200/mm^3) have demonstrated prolonged survival, decreased severity and frequency of opportunistic infections, weight gain, and improved performance status. In patients with mildly symptomatic infection—for example, those with oral candidiasis; oral hairy leukoplakia; single dermatomal Herpes zoster; chronic seborrheic dermatitis or folliculitis; mild weight loss, intermittent diarrhea, significant fatigue, and CD4 cell count of between 200/mm^3 and 500/mm^3; or asymptomatic infection and CD4 cell count of less than 500/mm^3—progression to more advanced disease (i.e., AIDS-Related Complex—ARC) or AIDS has been delayed. Improved neurologic function has also been demonstrated. Furthermore, zidovudine has been beneficial in the treatment of HIV-associated immune thrombocytopenia.

Indications

Zidovudine is indicated for the treatment of HIV-infected persons with evidence of impaired immunity as defined by a CD4 cell count of about 500/mm^3 or less.

Dosage Forms

Zidovudine is supplied by Burroughs Wellcome in 100 mg capsules or as a strawberry-flavoured syrup in a concentration of 50 mg per 5 mL. An intravenous formulation is available for patients unable to take oral medication.

Dosage Regimen

Adults

Symptomatic patients: 600 mg daily (100 mg Q4h).

Asymptomatic patients: 500 mg daily (100 mg Q4h while awake).

The value of initiating symptomatic patients with a four-week course of 1200 mg daily (200 mg Q4h) is not clear and is probably not necessary.

For patients with HIV-related neurologic disease, doses of 1200 to 1500 mg daily may be considered so that higher levels of zidovudine can be achieved in the cerebrospinal fluid (CSF).

Longer dosing intervals (every six or eight hours) are likely to have similar clinical efficacy.

The minimal effective dose of zidovudine is not known, but patients receiving a lower dose (300 mg/d) had a reduction in viral replication.

Children

All patients: 180 mg/m^2 Q6h (not to exceed 200 mg Q6h).

Monitoring the Patient on Zidovudine

When two CD4 cell counts, at least one week apart, register less than 500/mm^3, the physician should order a series of baseline laboratory tests before initiating the patient on zidovudine. This series should include: hemoglobin, white blood cell count, neutrophil count, platelet count, reticulocyte count, urea, creatinine, CK, AST, (ALT), ALP, bilirubin, serum B_{12} level, and red blood cell folate level.

Two weeks after the zidovudine has been initiated, the physician should order hemoglobin, white blood cell count, differential count, and platelet count (CBC). Thereafter, the patient should have CBC and liver function tests each month. A CD4 cell count should be performed every three months. Six months after the zidovudine has been initiated and every three months thereafter, the physician should order a creatine kinase (CK).

Vitamin B_{12} or folic acid replacement need be given only if baseline levels of these vitamins are below normal.

After an initial rise, CD4 cell counts often decline despite evidence of continued clinical benefit. No current laboratory test reliably indicates the patient's response to zidovudine. Clinical parameters should be used. However, the physician should continue to monitor the patient's CD4 cell counts every three months and should institute primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia when the CD4 cell count falls below 200/mm^3 or the CD4 percentage falls below 20.

Clinically indicated follow-up should be undertaken when new symptoms or toxicity develop.

Adverse Effects

A number of adverse effects have been directly linked to zidovudine therapy. Some of these may, however, be a consequence of HIV infection or of the disease's progression.

The incidence of toxicity appears to be related both to the dose of zidovudine and to the stage of the disease. Side effects from zidovudine are less frequent and milder at a dose of 500 mg daily and at an earlier stage of HIV infection.

Early Adverse Reactions

Within the first several weeks of zidovudine treatment, patients may complain of headaches, confusion, nausea and vomiting, malaise and fatigue, or abdominal discomfort. These symptoms usually resolve with continued therapy and should be treated symptomatically if necessary.

Early adverse hypersensitivity reactions, which include fever and rash, occur rarely. If this hypersensitivity occurs, it may be necessary to discontinue zidovudine as a treatment.

Desensitization has been successfully used as a treatment in some patients experiencing rash.

Hematologic Adverse Reactions

The most significant adverse effect of zidovudine is bone-marrow toxicity, which affects erythropoiesis and granulopoiesis. Marrow aplasia is rare.

Patients receiving zidovudine may experience significant elevations in platelet count. Zidovudine is indicated for the treatment of HIV-related immune thrombocytopenia.

Anemia

Anemia, if it occurs, usually manifests within the first three months of treatment. The incidence of anemia is less than five percent in patients with asymptomatic infection. The incidence in patients with more advanced HIV infection is higher.

Macrocytosis (elevation in MCV) occurs within six months in 75 percent of zidovudine-treated patients. Additional vitamin B_{12} or folate neither alters macrocytosis nor prevents anemia. However, when anemia occurs in association with macrocytosis, the anemia is usually mild.

A significant anemia that is normocytic and normochromic may develop, although macrocytosis may be seen. Reticulocyte counts will be low, indicating suppression of erythropoiesis. Where the fall in hemoglobin is less significant and the reticulocyte count is normal, a reduction in the zidovudine dose may be sufficient to alleviate the anemia. Where the reduction in hemoglobin is more significant and the reticulocyte count is low, it may be necessary to temporarily interrupt the zidovudine so that the hemoglobin may recover.

It may be possible to reinstitute the zidovudine at lower doses and to slowly increase the dose without recurrence of the anemia.

Transfusion may be required in symptomatic patients or in those whose hemoglobin levels are less than 80 g/L.

In patients with anemia and EPO levels less than 500 IU/L, recombinant human erythropoietin (EPO) has been found to decrease the requirement for transfusion or significant zidovudine dose reductions.

The development of anemia, particularly in patients who have been on zidovudine for some time, warrants investigation of the patient for direct bone-marrow involvement resulting from an opportunistic infection (e.g., mycobacteria) or malignancy.

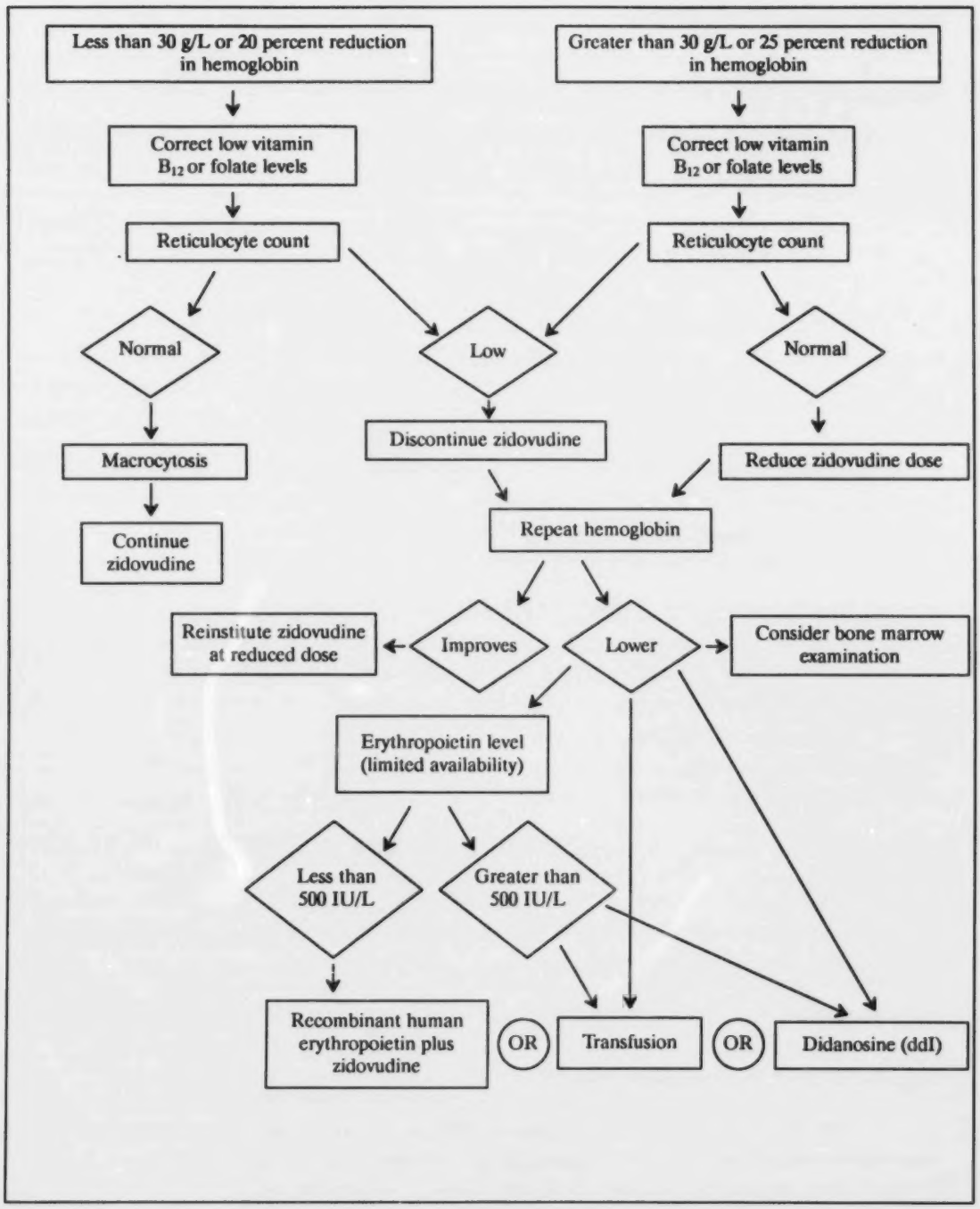

Figure 1: Approach to Management of Anemia

Neutropenia

Neutropenia usually occurs within three months of the start of therapy but may also be a late complication.

When the neutrophil count is less than 0.75 x 10^9/L, the dose of zidovudine should be reduced to 300 mg daily.

Discontinue any concomitant myelosuppressive agents. The combined use of zidovudine and ganciclcvir (Cytovene®) may be associated with profound neutropenia and is therefore strongly discouraged.

Zidovudine should be temporarily discontinued if the neutrophil count falls to less than 0.5 x 10^9/L. When the neutrophil count recovers, zidovudine can be reinstituted at a reduced dose.

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), an investigational cytokine, is currently undergoing clinical study for the treatment of zidovudine-induced neutropenia.

Neurologic Adverse Reactions

Confusion, agitation, and insomnia have been attributed to zidovudine. If the symptoms do not improve with continued therapy, dose reduction may be beneficial. Discontinuation of zidovudine may be necessary.

Seizures have been associated with zidovudine both alone and in combination with other agents such as acyclovir.

An acute encephalopathy has been described in patients who have had their dosage reduced rapidly or their medication stopped. It appeared to be self-limited.

HIV infection is itself associated with neurologic complications, including opportunistic infection. It is therefore appropriate to investigate patients exhibiting neurologic symptoms or signs to exclude other causes of neurologic dysfunction before attributing those symptoms or signs to zidovudine, particularly as zidovudine may be beneficial in treating neurologic disease owing to HIV.

Late Adverse Reactions

Myopathy

Proximal muscle weakness, myalgia, and muscle wasting have been described in patients given zidovudine for more than six months. CK levels may also be elevated in patients given zidovudine.

Electron microscopy has revealed mitochondrial abnormalities in the muscle cells of patients given zidovudine. However, there is an HIV-associated myopathy that may appear clinically similar.

Zidovudine treatment should be discontinued in patients whose symptoms are compatible with myopathy and who exhibit elevations in CK. Improvement should occur within two weeks. Zidovudine may then be reinstituted at reduced doses and, in some patients, will not be associated with the recurrence of symptoms. If a patient develops a recurrence at a dose of 100 mg Q8h or less, zidovudine should be discontinued and alternative anti-retroviral therapy should be considered.

Nonsteroidal anti-inflammatory agents may be helpful in the treatment of symptomatic patients.

Hepatotoxicity

An elevation in transaminases has been noted in patients given zidovudine over a long period. Appropriate investigations, which may include liver biopsy, should be undertaken, as the problem may be a complication arising from the HIV infection rather than from the zidovudine treatment.

Nail Discolouration

A bluish pigmentation of the nail beds has been described, although infrequently, in some zidovudine-treated patients.

Carcinogenicity

Rodent carcinogenicity studies have revealed the development of vaginal neoplasms, but the significance of this finding to female patients receiving zidovudine is not known.

Drug Resistance

Isolates of HIV from patients taking zidovudine for more than six months have been found to be resistant to the drug. The development of zidovudine resistance appears to be less in patients with less-symptomatic or asymptomatic disease.

The clinical significance of the development of drug resistance remains controversial. However, isolates of HIV that are resistant to zidovudine remain sensitive to didanosine (ddI).

Concomitant Medications

Because patients with HIV infection and AIDS are often taking a number of other medications, drug interactions can potentiate toxicity. Hematologic toxicity is a particular problem.

Zidovudine is metabolized by hepatic glucuronidation. The drug's pharmacokinetics may be altered in the presence of other agents metabolized by this route.

Early clinical studies suggested that anemia appeared more frequently in patients who were taking acetaminophen in addition to zidovudine. Patients receiving zidovudine have therefore been advised to avoid acetaminophen. However, subsequent studies have not confirmed significant alterations in zidovudine pharmacokinetics when zidovudine is taken concurrently with acetaminophen. Zidovudine use should not be considered a contraindication to the coadministration of acetaminophen but, rather, an indication for closer attention to possible toxicity.

Toxicity may occur if zidovudine is coadministered with the following drugs:

- Acetaminophen
- Morphine
- Probenecid*
- Nonsteroidal anti-inflammatory agents (including ASA)

---

* Drugs that are contraindicated in combination with zidovudine.

The following myelosuppressive agents coadministered with zidovudine enhance hematologic toxicity:

- Cancer chemotherapy
- Pyrimethamine
- Trimethoprim/sulphamethoxazole
- Ganciclovir*
- Interferon
- Dapsone

The following nephrotoxic agents coadministered with zidovudine may impair renal excretion:

- Intravenous pentamidine
- Amphotericin B
- Foscarnet

Caution and more frequent monitoring are advised whenever the medications mentioned above are used in conjunction with zidovudine.

* Drugs that are contraindicated in combination with zidovudine.

3. DIDANOSINE (DIDEOXYINOSINE, ddI, VIDEX®)

Therapeutic Activity

Didanosine (ddI) is a purine nucleoside analogue that inhibits virus replication. The drug interferes with a virus-specific enzyme, reverse transcriptase, which is an RNA-dependent DNA polymerase and which acts as a chain terminator of viral DNA synthesis. *In vitro*, didanosine is less myelotoxic than zidovudine to human hematopoietic progenitor cells.

Benefits Seen in Clinical Studies

A number of phase I studies have been carried out on patients with advanced ARC or AIDS. These studies have shown beneficial changes in weight, clinical signs or symptoms, CD4 counts, and serum levels of HIV p24 antigen. Clinical efficacy studies are ongoing.

Indications

Didanosine is available through a compassionate-use open study. Regional co-ordinators can provide the drug for

- symptomatic HIV-positive patients whose CD4 count is less than 200/mm^3 and who have been diagnosed with AIDS, or for
- patients who have become intolerant to zidovudine despite a dose reduction to 500 mg or less daily, or who have shown disease progression despite a daily dose of at least 500 mg for at least six months.

Intolerance and resistance to zidovudine are defined by protocol criteria.

Dosage Forms

Didanosine is supplied as a powder. It is available in various doses. The didanosine powder is reconstituted with four ounces of water and taken on an empty stomach at least two hours after the last meal and not less than one-half hour before the next meal. The drug is prescribed according to the patient's weight, as shown in the following table:

Weight	Dose
35 kg - 49 kg	167 mg bid
50 kg - 74 kg	250 mg bid
Greater than 74 kg	375 mg bid

Monitoring

Before initiating didanosine, the physician should order a series of baseline laboratory tests. This series should include hemoglobin, white blood cell count, neutrophil count, platelet count, urea, creatinine, electrolytes, AST,(ALT), ALP, bilirubin, LDH, uric acid, amylase, and triglycerides. Two weeks after initiation and monthly thereafter, the laboratory tests should be repeated, and a clinical evaluation for toxicity performed.

More frequent follow-up is required if new symptoms or toxic effects are noted.

Adverse Effects

A number of adverse reactions have been reported by patients receiving didanosine. The true incidence of these reactions and their relation to didanosine are currently unknown. The long-term effects of didanosine are also currently unknown.

Neurologic Adverse Effects

Peripheral Neuropathy

Peripheral neuropathy appears to be dose-related, based on observations in the phase I dose-escalating studies.

Early clinical symptoms include dysesthesias (numbness, tingling) and pain in the lower extremities, especially the soles of the feet.

Physical signs may be absent or may include diminished vibratory sensation and loss of ankle reflexes.

Standard electrophysiologic tests (nerve conduction) may not be helpful in providing objective evidence for the neuropathy, as the tests may be normal or reveal slightly decreased amplitude.

Careful clinical evaluation for pre-existing peripheral neuropathy should be carried out before didanosine is started.

The following drugs have been associated with peripheral neuropathy:

- Isoniazid
- Ethionamide
- Dilantin
- Dapsone
- Metronidazole
- Disulfiram
- Vincristine
- Hydralazine
- Thalidomide

Use of these drugs concomitantly with didanosine should be avoided. If avoidance is not possible, the didanosine should be temporarily or permanently discontinued, or the patient should be monitored more closely.

Didanosine may be reinstituted at a lower dose when symptoms resolve. If the neuropathy recurs, didanosine should be permanently discontinued.

Central Nervous System Symptoms

Seizures have been reported, but they may be related directly to the HIV infection, as no relationship to didanosine has been established.

Confusion, headache, insomnia, irritability, and restlessness have also been attributed to didanosine. Dose reduction or dose discontinuation may be necessary if significant symptoms occur.

Gastrointestinal Adverse Effects

Pancreatitis

The incidence of pancreatitis associated with didanosine appears to be about two percent.

Pancreatitis may be life-threatening. Its occurrence strongly correlates with a prior history of pancreatitis. Didanosine should not be used in patients with such a history.

Patients being treated with didanosine should avoid concomitant consumption of alcohol, as such consumption may predispose the patient to pancreatitis.

Pancreatitis may be exacerbated when the following drugs are taken concomitantly with didanosine:

- Metronidazole
- Acetaminophen
- Cimetidine
- Ranitidine
- Corticosteroids
- Thiazide diuretics
- Sulphonamides
- Methyldopa
- Nitrofurantoin
- Tetracycline
- Procainamide
- Valproic acid
- Ethambutol

If it is deemed necessary to use didanosine and one of the above drugs concomitantly, caution should be exercised. The patient should be monitored more frequently. If adverse effects occur, serious consideration should given to alternative agents or to the discontinuation of the didanosine.

Didanosine should be temporarily discontinued when intravenous pentamidine or high-dose sulphonamides are being used. The didanosine should not be reinstituted until one week after completion of such therapy.

The risk of pancreatitis is greater for patients with more advanced HIV infection and for those with cytomegalovirus (CMV) and mycobacterial infection. The greater risk is likely due to pancreatic involvement.

If the patient exhibits symptoms such as abdominal pain, fever, nausea, and vomiting, the didanosine should be discontinued until a diagnosis of pancreatitis is excluded. If pancreatitis is confirmed, didanosine must be permanently discontinued.

Asymptomatic rises in amylase have been noted in patients treated with didanosine. If a rise in amylase should occur, the amylase test should be monitored more frequently, and the patient should be evaluated for clinical evidence of pancreatitis. Didanosine should be withheld until the amylase level returns to normal. The drug can then be reinstituted at a lower dose, often without recurrence of the abnormal amylase. Fractionation of amylase may be helpful in distinguishing between pancreatic and salivary enzyme levels.

The occurrence of pancreatitis may be predicted if an elevation in triglyceride levels is observed in patients on didanosine. Caution should be exercised for patients who have pre-existing hypertriglyceridemia. Didanosine therapy should be interrupted if triglycerides rise. The drug should be discontinued when triglyceride levels rise above 8.5 mmol/L.

Diarrhea

Diarrhea can be treated symptomatically because it is largely attributed to the citrate-phosphate buffer in which the didanosine is administered.

Dry Mouth

Dry mouth has been reported but is usually of no clinical significance.

Hepatotoxicity

Elevations in hepatic transaminases have been reported in patients on didanosine. The elevations are without other apparent etiology. Discontinuation of the drug may result in a reversal of the abnormalities.

Hyperuricemia

Elevations in uric acid are probably a consequence of didanosine metabolism via purine catabolic pathways. Significant elevations are unlikely with current doses, and no clinical symptoms of hyperuricemia were observed even at high doses.

Cardiac Arrythmias

Several deaths attributed to cardiac arrythmias and several episodes of asymptomatic arrythmias were reported in patients receiving didanosine concomitantly with clofazimine and rifabutin for treatment of mycobacterial infection. Some of these patients also had electrolyte abnormalities that may have contributed to the etiology. Caution and close monitoring are recommended when these drugs are used in combination with didanosine.

Other Adverse Effects

Other adverse effects reported to be associated with didanosine are electrolyte abnormalities, hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia, thrombocytopenia, fever, and rash.

4. REFERENCES

Concerning Zidovudine (Section 2)

Collier A. C., et al., "A pilot study of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection," *N. Engl. J. Med.*, 323 (1990):1015–1021.

Fischl M. A., et al., "The efficacy of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial," *N. Engl J. Med.*, 317 (1987):185–191.

Fischl M. A., et al., "The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial," *Ann. Intern. Med.*, 112 (1990):727–737.

Fischl M. A., et al., "A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome," *N. Eng. J. Med.*, 323 (1990):1009–1014.

Gelmon K., et al., "Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: Results from the Multicenter Canadian Azidothymidine Trial," *AIDS*, 3 (1989):555–561.

Rachlis A. R., "Zidovudine (Retrovir®) update," *Can. Med. Assoc. J.*, 143 (1990):1177–1185.

Richman D. D., et al., "The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex (ARC): A double-blind placebo-controlled trial," *N. Engl. J. Med.*, 317 (1987):192–197.

Till M. and K. B. MacDonell, "Myopathy with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: HIV-1 or Zidovudine?," *Ann. Intern. Med.*, 113 (1990):492–494.

Volberding P. A., et al., "Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter," *N. Engl. J. Med.*, 322 (1990):941–949.

Yarchoan R., et al., "Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine), and related dideoxynucleosides," *N. Engl. J. Med.*, 321 (1989):726–738.

Concerning Didanosine (Section 3)

Cooley T. P., et al., "Once daily administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. Results of a phase 1 trial," *N. Engl. J. Med.*, 322 (1990):1340-1345.

Lambert J. S., et al., "2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase 1 trial," *N. Engl. J. Med.*, 322 (1990):1333-1340.

Rozencweig M., et al., "Overview of phase 1 trials of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) conducted on adult patients," *Rev. Infect. Dis.*, 12 (1990):S570-S575.

Yarchoan R., et al., "The National Cancer Institute phase 1 study of 2',3'-dideoxyinosine administration in adults with AIDS or AIDS-related complex: Analysis of activity and toxicity profiles," *Rev. Infect. Dis.*, 12 (1990):S522-S533.

REGIONAL RESOURCE PHYSICIANS

WEST COAST

Julio S. G. Montaner MD, FRCPC
St. Paul's Hospital C-371
1081 Burrard St.
Vancouver, B.C.
V6Z 1Y6
Tel: (604) 631-5036
Fax: (604) 631-5210

W. Alastair McLeod MD, MSc, FRCPC
Suite 302
1160 Burrard St.
Vancouver, B.C.
V6Z 2E8
Tel: (604) 688-1388
Fax: (604) 682-8656

PRAIRIES

M. John Gill MD, FRCPC
University of Calgary
Health Science Centre
3330 Hospital Dr. NW
Calgary, Alta.
T2N 4N1
Tel: (403) 220-6032
Fax: (403) 283-4740

ONTARIO

Anita R. Rachlis MD, FRCPC
A226
Sunnybrook Health Science Centre
2075 Bayview Ave.
Toronto, Ont.
M4N 3M5
Tel: (416) 480-4689
Fax: (416) 480-5808

... *continued*

QUEBEC

Raymond Beaulieu MD, FRCPC
Hôtel-Dieu de Montréal
3840 rue Saint-Urbain
Montreal, Qué.
H2W 1T8

Tel: (514) 843-2697
Fax: (514) 843-2708

MARITIMES

Walter F. Schlech MD, FRCPC
ACC-4089
Victoria General Hospital
1278 Tower Rd.
Halifax, N.S.
B3H 2Y9

Tel: (902) 428-3742
Fax: (902) 428-2023

Traitement des effets secondaires de la thérapeutique antirétrovirale

TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTIRÉTROVIRALE

Rapport préparé par
Dr Anita Rachlis
Université de Toronto, Toronto (Ontario)

Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Santé et Bien-être social Canada
Octobre 1991

DD-91-4

Collaborateurs

Dr A. MacLeod, Vancouver
Dr J. Montaner, Vancouver
Dr J. Gill, Calgary
Dr K. Logue, Toronto
Mme M. Bonner, Toronto
Dr R. Beaulieu, Montréal
Dr W. Schlech, Halifax
Dr F. Lebel, Montréal
Mme L. Houle, Burroughs Wellcome, Montréal
Groupe pharmaceutique, Bristol-Myers Squibb, Montréal

© Ministre d'Approvisionnements et Services Canada

1991

N° de catalogue H42-2/51-1991

ISBN 0-662-58266-7

Ce rapport a été préparé par Dr Anita Rachlis, M. D., CM, FRCPC, de l'Université de Toronto, à la demande de la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada.

Le rapport du Dr Rachlis a été soumis au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH, qui l'a entériné.

Les opinions et recommandations du présent rapport sont celles de l'auteure et ne représentent pas nécessairement celles du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Octobre 1991

TABLE DES MATIÈRES

	Page
1. INTRODUCTION	**1**
2. ZIDOVUDINE (AZT, RETROVIR^{MD})	**2**
Mode d'action	2
Résultats favorables des études cliniques	2
Indications	2
Forme posologique	3
Posologie	3
Adultes	3
Enfants	3
Surveillance	4
Effets indésirables	4
Premières réactions indésirables	5
Anomalies hématologiques	5
Neurotoxicité	8
Réactions indésirables tardives	9
Myopathie	9
Hépatotoxicité	9
Décoloration des ongles	9
Carcinogénicité	9
Résistance au médicament	10
Médicaments administrés en association	10
3. DIDANOSINE (DIDÉSOXYNOSINE, ddI, VIDEX^{MD})	**12**
Mode d'action	12
Résultats favorables des études cliniques	12
Indications	12
Posologie	13
Surveillance	13
Effets indésirables	13
Effets neurologiques	14
Effets gastrointestinaux	15

TABLE DES MATIÈRES (suite)

Page

3. Didanosine (didésoxynosine, ddI, Videx^{MD}) (suite)

Hépatotoxicité 17
Hyperuricémie 17
Arythmies cardiaques 17
Autres 17

4. RÉFÉRENCES 18

PERSONNES-RESSOURCES DANS LES RÉGIONS 20

1. INTRODUCTION

L'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) évolue de façon variable selon les personnes atteintes. Aujourd'hui, la durée médiane qui sépare l'infection de l'apparition du sida varie de dix à douze ans. Les symptômes qui y sont associés sont une conséquence d'infections ou de tumeurs malignes qui surviennent par suite de la suppression des défenses immunitaires (épuisement des lymphocytes CD4) induite par le virus, ou une conséquence directe de l'infection virale elle-même. La lutte contre l'infection à VIH englobe le traitement et la prophylaxie des infections associées, le traitement des tumeurs malignes et le traitement antirétroviral lui-même.

Le but du présent rapport est de donner des informations sur la surveillance des patients soumis à une thérapeutique antirétrovirale faisant appel notamment aux deux analogues de nucléosides, la zidovudine (azidothymidine, AZT, Retrovir^{MD}) et la didanosine (didésoxynosine, ddI, Videx^{MD}) et sur la prise en charge des réactions indésirables associées à ces agents.

Il importe de signaler que l'état de nos connaissances sur l'infection à VIH évolue rapidement et que de nouvelles données cliniques pourraient donc éventuellement modifier cette publication.

2. ZIDOVUDINE (AZT, RETROVIR^{MD})

Mode d'action

La zidovudine est un analogue de la thymidine qui inhibe la réplication virale par interférence avec une enzyme spécifique au virus, la transcriptase inverse, une ADN polymérase dépendante de l'ARN, et agit comme inhibiteur de la chaîne de la synthèse de l'ADN viral.

Résultats favorables des études cliniques

Des études de la zidovudine chez les patients atteints d'une infection à VIH avancée (concentration de lymphocytes CD4 inférieure à 200/mm^3) ont démontré que la survie de ceux-ci était prolongée, que la gravité et la fréquence des infections opportunistes dont ils étaient atteints diminuaient, qu'ils prenaient du poids et que leur rendement s'améliorait. L'évolution vers des stades plus avancés de l'infection (le para-sida) ou vers le sida a été retardée chez les patients présentant une infection symptomatique légère (du genre candidose orale, leucoplasie chevelue de la cavité buccale, herpès zoster à dermatome simple, dermatite séborrhéique ou sycosis de la barbe chronique, faible perte de poids, diarrhée intermittente et fatigue prononcée) et une concentration de lymphocytes CD4 se situant entre 200 et 500/mm^3, ou chez ceux atteints d'une infection asymptomatique et affichant une concentration de lymphocytes CD4 inférieure à 500/mm^3. On a également démontré qu'il y avait amélioration de la fonction neurologique. La zidovudine est également apparue relativement efficace dans le traitement de la thrombocytopénie associée au VIH.

Indications

La zidovudine est indiquée pour le traitement des personnes infectées par le VIH qui présentent des signes d'une perturbation de leur système immunitaire, tels que définis par une concentration de lymphocytes CD4 d'environ 500/mm^3 ou moins.

Forme posologique

La zidovudine est commercialisée par Burroughs Wellcome sous forme de gélules de 100 mg ou de sirop à saveur de fraise à une concentration de 50 mg/5 mL. Une formulation intraveineuse existe pour les patients incapables de prendre de médicaments par voie orale.

Posologie

Adultes

Patients symptomatiques— 600 mg/jour (100 mg toutes les 4 heures)

Patients asymptomatiques—500 mg/jour (100 mg toutes les 4 heures à l'état de veille)

On ignore ce que vaut un traitement initial à la zidovudine à raison de 1 200 mg par jour (200 mg toutes les 4 heures) pendant une période de 4 semaines chez les patients symptomatiques; ce traitement n'est probablement pas nécessaire.

On pourrait envisager de donner des doses quotidiennes de 1 200 à 1 500 mg aux patients atteints de maladies neurologiques associées au VIH afin d'obtenir des concentrations plus élevées dans le liquide céphalo-rachidien

Une posologie à des intervalles plus espacés, soit toutes les 6 ou 8 heures, aurait probablement une efficacité clinique similaire.

La posologie efficace minimale n'est pas connue, mais on a noté une diminution de la réplication virale chez les patients recevant une dose de 300 mg/jour.

Enfants

Tous les patients : 180 mg/m^2 toutes les 6 heures (ne doit pas dépasser 200 mg toutes les 6 heures).

Surveillance

Lorsque la concentration de lymphocytes CD4 est inférieure à 500/mm^3 à deux reprises, à un intervalle d'au moins une semaine, le médecin devrait ordonner une série d'épreuves de laboratoire de base avant de traiter le patient à la zidovudine. Ces épreuves devraient comprendre : hémoglobine, numération des globules blancs, taux des neutrophiles polynucléaires, numération plaquettaire, numération des réticulocytes, urée, créatinine, CK, AST, (ALT), ALP, bilirubine, concentration sérique de B_{12} et concentration de folates dans les globules rouges.

Deux semaines après le début du traitement, le médecin devrait ordonner les épreuves suivantes : hémoglobine, numération des globules blancs, formule leucocytaire et numération plaquettaire. Le patient devrait ensuite subir un hémogramme complet et des tests de la fonction hépatique chaque mois et obtenir un dénombrement des lymphocytes CD4 tous les trois mois. Après six mois de traitement, et tous les trois mois par la suite, le patient devrait subir un test CK (créatine-kinase).

On ne doit remplacer la vitamine B_{12} ou l'acide folique que lorsque les concentrations de fond sont sous la normale.

La concentration des lymphocytes CD4 s'élève souvent au début, mais décline par la suite malgré la persistance des bienfaits cliniques. Aucun essai de laboratoire ne permet à l'heure actuelle de connaître de façon fiable la réponse du patient à la zidovudine; il faut donc se servir à cette fin de paramètres cliniques. Toutefois, la concentration des lymphocytes CD4 devrait continuer à être surveillée tous les trois mois étant donné qu'il est recommandé de procéder à une prophylaxie primaire de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* lorsque cette concentration tombe sous 200/mm^3 ou lorsque le pourcentage de CD4 est inférieur à 20.

À l'apparition de nouveaux symptômes ou d'une toxicité, un suivi clinique et de laboratoire devrait être assuré selon l'évolution clinique.

Effets indésirables

Un certain nombre d'effets indésirables ont été directement reliés au traitement à la zidovudine, dont certains pourraient cependant être dus à l'infection à VIH ou à l'évolution de la maladie.

L'incidence de la toxicité semble reliée à la fois à la dose de zidovudine et au stade de l'infection. Les effets secondaires sont moins fréquents et moins graves à des doses quotidiennes de 500 mg et aux premiers stades de l'infection.

Premières réactions indésirables

Au cours des quelques premières semaines du traitement, certains patients se plaignent de maux de tête, de confusion, de nausées et de vomissements, de malaises et de fatigue, ou d'inconfort abdominal. Ces symptômes disparaissent habituellement à mesure que se poursuit le traitement et devraient, au besoin, être traités comme tels.

Les réactions d'hypersensibilité, comme la fièvre et des éruptions cutanées, sont rares et peuvent nécessiter l'interruption du traitement à la zidovudine. On a eu recours avec succès à une désensibilisation chez certains patients qui souffraient d'éruptions cutanées.

Anomalies hématologiques

L'effet indésirable le plus important de la zidovudine est sa toxicité pour la moelle osseuse, qui affecte l'érythropoïèse et la granulopoïèse. L'aplasie médullaire est rare.

On observe parfois des hausses significatives du nombre de plaquettes chez les patients traités à la zidovudine. Ce médicament est indiqué pour le traitement de la thrombocytopénie reliée au VIH.

Anémie

L'anémie, lorsqu'elle survient, se manifeste habituellement dans les trois premiers mois suivant le début du traitement. L'incidence de l'anémie est plus élevée aux stades avancés de l'infection à VIH; elle est inférieure à 5 p. 100 chez les patients qui ne présentent aucun symptôme d'infection.

Une macrocytose (augmentation du volume globulaire moyen) affecte 75 p. 100 des patients traités dans les 6 mois suivant le début du traitement. Un supplément de vitamine B_{12} ou de folates ne modifie en rien ce phénomène et ne prévient pas l'anémie. Lorsqu'il y a effectivement anémie associée à la macrocytose, elle est habituellement faible.

Une anémie grave, isochrome et normochrome, peut se déclarer bien qu'il puisse y avoir macrocytose. La faible concentration de réticulocytes révèle une suppression de l'érythropoïèse. En présence de chutes peu importantes dans la concentration d'hémoglobine et d'une concentration de réticulocytes normale, il suffit parfois de réduire la dose. Lorsque la diminution de la concentration d'hémoglobine

est plus importante et que la concentration de réticulocytes est faible, il faut parfois interrompre le traitement à la zidovudine pour laisser le temps à la concentration d'hémoglobine de remonter.

On peut parfois reprendre le traitement à faibles doses, en augmentant celles-ci lentement, sans que réapparaisse l'anémie.

Une transfusion peut s'imposer chez les patients qui présentent des symptômes ou chez ceux dont la concentration d'hémoglobine est inférieure à 80 g/L.

Il est apparu que l'érythropoïétine humaine recombinante permettait de diminuer le nombre de transfusions nécessaires ou de réduire considérablement la dose de zidovudine chez les patients souffrant d'anémie et dont les concentrations d'EPO étaient inférieures à 500 IU/L.

L'apparition de l'anémie, particulièrement chez les patients traités à la zidovudine depuis un certain temps, devrait donner lieu à une étude sur le rôle direct que pourrait jouer la moelle osseuse dans les autres infections opportunistes (p. ex., mycobactéries) ou tumeurs malignes.

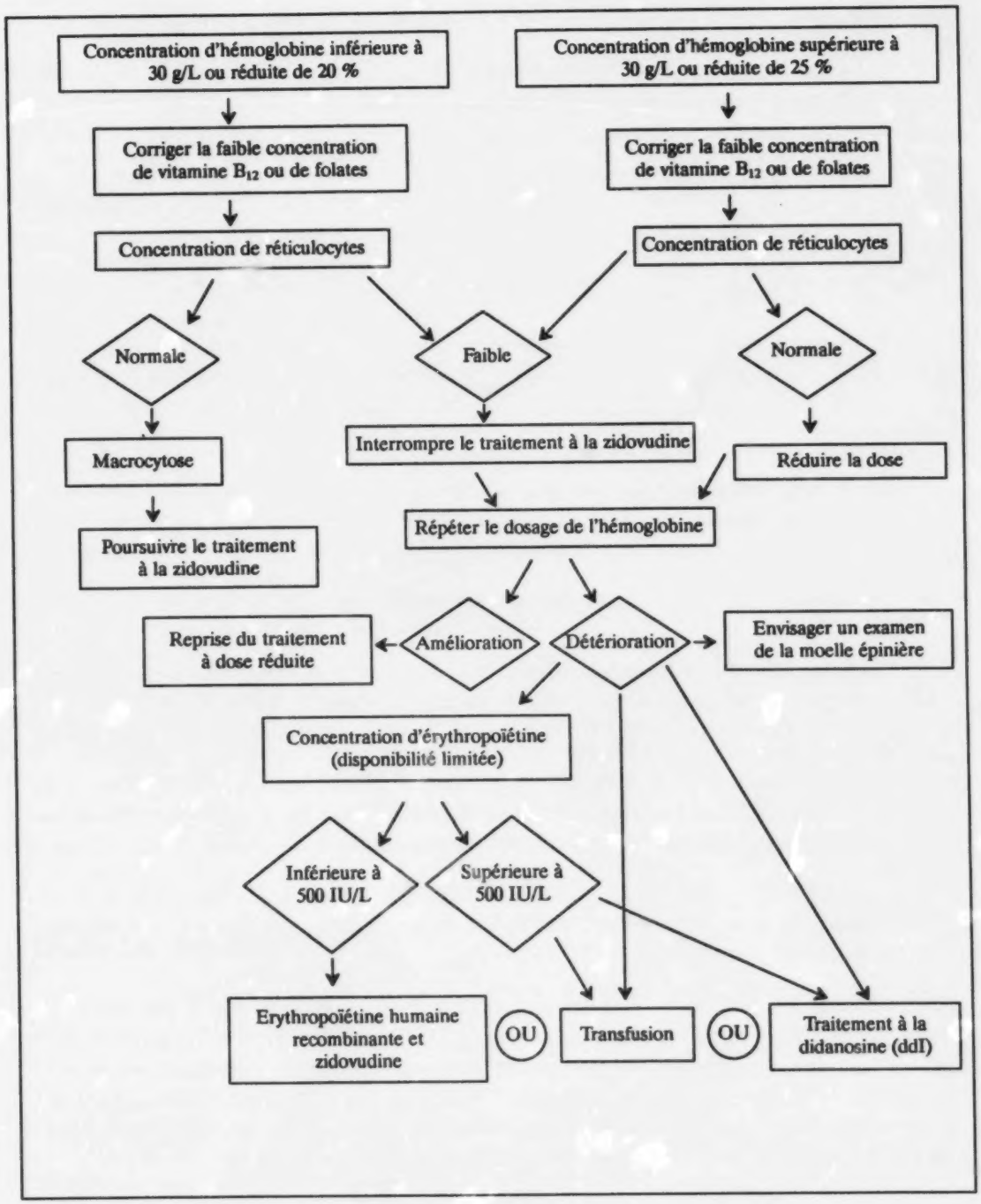
Concentration d'hémoglobine inférieure à 30 g/L ou réduite de 20 %
Concentration d'hémoglobine supérieure à 30 g/L ou réduite de 25 %
Corriger la faible concentration de vitamine B_{12} ou de folates
Corriger la faible concentration de vitamine B_{12} ou de folates
Concentration de réticulocytes
Concentration de réticulocytes
Normale
Faible
Normale
Macrocytose
Interrompre le traitement à la zidovudine
Réduire la dose
Poursuivre le traitement à la zidovudine
Répéter le dosage de l'hémoglobine
Reprise du traitement à dose réduite
Amélioration
Détérioration
Envisager un examen de la moelle épinière
Concentration d'érythropoïétine (disponibilité limitée)
Inférieure à 500 IU/L
Supérieure à 500 IU/L
Erythropoïétine humaine recombinante et zidovudine
OU
Transfusion
OU
Traitement à la didanosine (ddI)

Figure 1 : Traitement de l'anémie

Neutropénie

La neutropénie survient habituellement de un à trois mois après le début du traitement, mais peut également apparaître plus tard.

Lorsque la concentration de neutrophiles est inférieure à 0,75 x 10^9/L, la dose de zidovudine devrait être réduite à 300 mg/jour.

Il faut interrompre l'administration concomitante de tout agent myélodépressif. L'utilisation en association de zidovudine et de ganciclovir (Cytovene^{MD}) peut provoquer une neutropénie profonde et est donc fortement déconseillée.

Si la concentration de neutrophiles continue à baisser et tombe à moins de 0,5 x 10^9/L, le traitement à la zidovudine devrait être temporairement interrompu. Lorsque la concentration remonte, le traitement peut recommencer, mais à dose réduite.

Le facteur stimulant les colonies granulocytes-macrophages (GM-CSF), une cytokine expérimentale, fait l'objet d'études cliniques en vue du traitement de la neutropénie provoquée par la zidovudine.

Neurotoxicité

On a attribué à la zidovudine divers états de confusion, d'agitation et d'insomnie. Lorsque ces symptômes ne s'atténuent pas pendant la thérapie, il est parfois préférable de réduire la dose. Il peut même s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement.

Des crises d'épilepsie ont aussi été associées à la zidovudine, utilisée seule ou en association avec d'autres agents comme l'acyclovir.

Des cas d'encéphalopathie aiguë ont été observés chez des patients qui avaient réduit rapidement la dose ou avaient cessé toute médication. Ces cas semblent s'atténuer d'eux-mêmes.

Comme l'infection à VIH est associée à des complications neurologiques, notamment à des infections opportunistes, il conviendrait d'examiner les patients qui présentent des symptômes ou des signes neurologiques afin d'exclure les autres causes de troubles neurologiques avant d'attribuer ces symptômes ou signes à la zidovudine, étant donné, notamment, que la zidovudine peut être bénéfique pour certaines maladies neurologiques attribuables au VIH.

Réactions indésirables tardives

Myopathie

Des cas de faiblesse des muscles proximaux, de myalgie et d'amyotrophie ont été décrits chez les patients traités à la zidovudine pendant plus de six mois. Les concentrations de CK peuvent être élevées.

Des anomalies mitochondriennes ont été observées dans les cellules musculaires par microscopie électronique. Il existe toutefois une myopathie liée au VIH qui peut paraître semblable cliniquement.

Les patients qui présentent des symptômes compatibles avec la myopathie et une augmentation des concentrations de CK devraient cesser le traitement à la zidovudine. Leur état devrait s'améliorer dans les deux semaines qui suivent. Le traitement peut alors être repris à doses réduites sans que réapparaissent les symptômes chez certains d'entre eux. Chez ceux qui ont une rechute à une dose de 100 mg ou moins toutes les 8 heures, le traitement doit être abandonné et une autre thérapeutique antirétrovirale envisagée.

Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utiles dans le traitement des patients présentant des symptômes.

Hépatotoxicité

Une augmentation du nombre de transaminases a été observée chez les patients traités à la zidovudine sur une longue période. Les examens appropriés, dont éventuellement une biopsie du foie, devraient alors être effectués, étant donné qu'elle pourrait être due à d'autres complications de l'infection à VIH plutôt qu'à la zidovudine.

Décoloration des ongles

On a observé une pigmentation bleuâtre du lit de l'ongle chez certains patients, mais le phénomène semble plutôt rare.

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité sur des rongeurs ont révélé l'apparition de néoplasmes vaginaux chez ces animaux. L'importance de cette découverte pour les patientes de sexe féminin soumises à un traitement à la zidovudine n'est pas connue.

Résistance au médicament

Les isolats de VIH provenant de patients traités à la zidovudine pendant plus de six mois se sont révélés résistants au médicament. Cette résistance semble moindre chez les patients présentant moins de symptômes ou chez les patients asymptomatiques.

L'importance clinique de l'apparition de cette résistance au médicament demeure toutefois controversée. Cela dit, les isolats de VIH résistants à la zidovudine demeurent sensibles à la didanosine (ddI).

Médicaments administrés en association

Comme les patients infectés par le VIH ou atteints du sida doivent souvent prendre d'autres médicaments, l'interaction entre ces médicaments peut avoir des effets toxiques, notamment sur le plan hématologique.

La zidovudine est métabolisée par glucuronidation hépatique et ses propriétés pharmacocinétiques peuvent être altérées en présence d'autres agents également métabolisés par cette voie.

Ainsi, d'après les premières études cliniques, il semblait que chez les patients qui prenaient également de l'acétaminophène souffraient plus souvent d'anémie, d'où la recommandation d'éviter ce médicament pendant le traitement à la zidovudine. Les études subséquentes n'ont cependant pas confirmé d'altérations importantes de la pharmacocinétique de la zidovudine lorsque les deux médicaments sont pris ensemble. L'utilisation concomitante de zidovudine et d'acétaminophène ne semble donc pas contre-indiquée, mais doit faire l'objet d'une surveillance étroite quant à une éventuelle toxicité.

L'administration en association de la zidovudine et des médicaments suivants peut causer des effets toxiques :

- acétaminophène,
- morphine,
- probénécide*,
- agents antiinflammatoires nonstéroïdiens (y compris l'ASA).

---

* L'administration en association avec la zidovudine est contre-indiquée.

L'administration en association de la zidovudine et des agents myélodépressifs suivants accroît la toxicité hématologique :

- chimiothérapie anticancéreuse,
- pyriméthamine,
- triméthoprime/sulphaméthoxazole,
- ganciclovir*,
- interferon,
- dapsone.

L'administration en association de la zidovudine et des agents néphrotoxiques suivants peut perturber l'excrétion rénale :

- pentamidine administrée par voie intraveneuse,
- amphotéricine B,
- foscarnet.

La prudence et une surveillance plus fréquente sont recommandées chaque fois que les autres médicaments qui figurent sur cette liste sont utilisés en association avec la zidovudine.

* L'administration en association avec la zidovudine est contre-indiquée.

3. DIDANOSINE (DIDÉSOXYNOSINE, ddI, VIDEX^{MD})

Mode d'action

La didanosine (ddI) est un analogue de nucléosides puriques qui inhibe la réplication virale en interférant avec une enzyme virale spécifique, une ADN polymérase dépendante de l'ARN, la transcriptase inverse, et en rompant la chaîne de la synthèse virale de l'ADN. La didanosine est moins myélotoxique *in vitro* pour les cellules reproductrices hématopoïétiques humaines que la zidovudine.

Résultats favorables des études cliniques

Un certain nombre d'études de phase I effectuées sur des patients présentant un para-sida avancé ou atteints du sida ont montré que ce médicament apportait certaines améliorations en termes de gain de poids, de signes cliniques ou de symptômes, de concentrations de CD4 et de concentrations sériques de l'antigène p24 du VIH. Des études d'efficacité clinique sont en cours.

Indications

La didanosine est disponible dans le cadre d'un essai clinique ouvert, par l'intermédiaire des coordonnateurs régionaux. Ces derniers peuvent admettre :

- les patients séropositifs symptomatiques dont la concentration de CD4 est inférieure à 200/mm^3 et qui ont reçu un diagnostic de sida,
- les patients qui ont développé une intolérance à la zidovudine malgré la diminution de la dose quotidienne de 500 mg ou moins, ou chez qui la maladie a progressé malgré une dose quotidienne d'au moins 500 mg pendant au moins six mois.

L'intolérance et la résistance à la zidovudine sont définies dans les critères du protocole.

Posologie

La didanosine est offerte sous forme de poudre à des doses variées à reconstituer dans quatre onces d'eau et à prendre à jeun (au moins deux heures après le dernier repas et au moins une demi-heure avant le prochain). Elle est prescrite au poids, tel qu'illustré ci-dessous :

Poids	Dose
35 - 49 kg	167 mg 2 fois par jour
50 - 74 kg	250 mg 2 fois par jour
75 ou plus	375 mg 2 fois par jour

Surveillance

Avant de commencer le traitement, le patient devrait subir les épreuves de laboratoire de base suivantes : hémoglobine, numération des globules blancs, taux des neutrophiles polynucléaires, numération plaquettaire. urée, créatinine, électrolytes, AST, (ALT), ALP, bilirubine, LDH, acide urique, amylase et triglycérides. Il faudrait répéter les épreuves de laboratoire et effectuer une évaluation clinique de la toxicité après deux semaines puis chaque mois par la suite.

Une surveillance plus fréquente s'impose à l'apparition de nouveaux symptômes ou d'une toxicité.

Effets indésirables

Un certain nombre de réactions indésirables ont été signalées par des patients traités à la didanosine. L'incidence réelle de ces réactions et leurs relations à la didanosine ne sont pas encore connues. Les effets à long terme du médicament ne sont pas connus non plus.

Effets neurologiques

Neuropathie périphérique

D'après les observations effectuées dans le cadre d'études de phase I d'augmentation de la dose, une neuropathie périphérique semble liée à la dose.

Parmi les premiers symptômes cliniques figurent la dysesthésie (engourdissement, picottements) et des douleurs aux membres inférieurs, notamment à la plante des pieds.

Les signes physiques sont parfois absents ou peuvent comprendre une diminution de la sensibilité vibratoire et une perte des réflexes achilléens.

Il se pourrait que les essais électrophysiologiques standards (conduction nerveuse) n'aident en rien à la collecte de preuves objectives d'une neuropathie, car ils restent parfois normaux ou ne révèlent qu'une amplitude légèrement diminuée.

Il faut effectuer une évaluation clinique rigoureuse pour déceler toute neuropathie périphérique préexistante avant de commencer le traitement à la didanosine.

Les médicaments suivants ont été associés à la neuropathie périphérique :

- isoniazide,
- éthionamide,
- dilantin,
- dapsone,
- métronidazole,
- disulfiram,
- vincristine,
- hydralazine,
- thalidomide.

Ces médicaments doivent donc être évités pendant le traitement à la didanosine, ou ce dernier interrompu temporairement ou de façon définitive lorsque ces médicaments sont utilisés, ou le patient doit être suivi de près lorsqu'ils sont administrés en association avec la didanosine.

Le traitement à la didanosine peut reprendre à des doses plus faibles lorsque les symptômes disparaissent. Toutefois, si la neuropathie réapparaît, le traitement devrait être abandonné en permanence.

Symptômes du système nerveux central

Des cas d'épilepsie ont été signalés, mais aucune relation à la didanosine n'a été établie. Ces crises pourraient être reliées à l'infection à VIH elle-même.

La confusion, des maux de tête, l'insomnie, l'irritabilité et la fébrilité ont également été imputés à la didanosine. Une diminution de la dose ou une interruption du traitement pourrait être nécessaire lorsque les symptômes sont importants.

Effets gastrointestinaux

Pancréatite

L'incidence de la pancréatite associée à la didanosine semble être d'environ 2 p. 100.

La pancréatite peut mettre la vie en danger. La survenue de la pancréatite est fortement corrélée aux antécédents de pancréatite chez le patient. La didanosine ne devrait pas être administrée à des patients ayant de tels antécédents.

La consommation concomitante d'alcool peut prédisposer les patients à ce grave effet indésirable et devrait donc être évitée.

Les risques de pancréatite peuvent augmenter lorsque les médicaments suivants sont administrés en association avec la didanosine :

- métronidazole,
- acétaminophène,
- cimétidine,
- ranitidine,
- corticostéroïdes,
- diurétiques thiazides,
- sulphonamides,
- méthyldopa,
- nitrofurantoïne,
- tétracycline,
- procaïnamide,
- acide valproïque,
- éthambutol.

Il faut faire preuve de prudence et exercer une surveillance plus fréquente lorsqu'on juge nécessaire d'utiliser ces médicaments en association. En cas d'effets indésirables, il faudra aussi envisager sérieusement d'utiliser d'autres agents ou de cesser le traitement à la didanosine.

Le traitement à la didanosine devrait être temporairement interrompu lors de l'administration de pentamidine ou de fortes doses de sulphonamides par voie intraveineuse, et ne devrait pas être repris avant une semaine suivant la fin de ces traitements.

Le risque de pancréatite est plus élevé chez les patients qui ont atteint un stade avancé de l'infection à VIH et chez ceux qui sont atteints d'une infection à cytomégalovirus (CMV) ou mycobactérienne. L'accroissement du risque est probablement associé à une atteinte pancréatique.

L'apparition de symptômes comme des douleurs abdominales, la fièvre, des nausées et des vomissements, devrait donner lieu à l'interruption du traitement à la didanosine jusqu'à ce qu'un diagnostic de pancréatite ait été exclu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement à la didanosine doit être abandonné de façon définitive.

Des augmentations asymptomatiques de l'amylase ont été observées chez les patients traités à la didanosine. Le cas échéant, l'essai devrait être surveillé plus fréquemment et le patient devrait être soumis à une évaluation visant à trouver des preuves cliniques de pancréatite. Le traitement à la didanosine devrait être interrompu jusqu'à ce que les concentrations reviennent à la normale. Il peut ensuite être repris à des doses plus faibles, souvent sans qu'il y ait rechute. Le fractionnement de l'amylase peut être utile pour établir une distinction entre les concentrations d'enzymes pancréatiques et salivaires.

Des augmentations des concentrations de triglycérides ont été observées chez les patients traités à la didanosine et pourraient préfigurer l'apparition d'une pancréatite. Il faut donc faire preuve de prudence avant de commencer tout traitement à la didanosine pour les patients atteints d'hypertriglycéridémie. Le traitement devrait être interrompu lorsque le taux de triglycérides augmente et abandonné lorsque les concentrations se situent au-dessus de 8,5 mmol/L.

Diarrhée

La diarrhée est en grande partie attribuée au tampon citrate-phosphate sur lequel le médicament est administré et peut être traitée comme un symptôme.

Sécheresse de la bouche

La sécheresse de la bouche a été observée chez certains patients, sans toutefois qu'elle revête nécessairement une importance clinique.

Hépatotoxicité

Des augmentations du nombre de transaminases hépatiques ont été signalées chez les patients traités à la didanosine, sans autres causes apparentes. Une interruption du traitement entraîne parfois la disparition de ces anomalies.

Hyperuricémie

Les augmentations observées dans la concentration d'acide urique sont probablement dues au métabolisme de la didanosine, via les voies cataboliques puriques. Les élévations importantes sont peu probables compte tenu des doses courantes. Aucun symptôme clinique d'hyperuricémie n'a été observé même à des doses élevées de didanosine.

Arythmies cardiaques

Plusieurs décès attribués à des arythmies cardiaques et plusieurs épisodes d'arythmie asymptomatique ont été signalés chez les patients traités à la didanosine en association avec la clofazimine et la rifabutine pour le traitement d'une infection mycobactérienne. Certains de ces patients présentaient également des anomalies électrolytiques qui pourraient figurer parmi les causes de leur arythmie. Il faut donc faire preuve de prudence et exercer une surveillance étroite lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec la didanosine.

Autres

Les effets indésirables suivants semblent être associés au traitement à la didanosine : les anomalies électrolytiques, l'hypokalémie, l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie, la thrombocytopénie, la fièvre et les éruptions.

4. RÉFÉRENCES

Zidovudine (chapitre 2)

COLLIER, A. C., *et al.* « A pilot study of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection », *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, p. 1015-1021.

FISCHL, M. A., *et al.* « The efficacy of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial », *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, p. 185-191.

FISCHL, M. A., *et al.* « The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial », *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, p. 727-737.

FISCHL, M. A., *et al.* « A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome », *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, p. 1009-1014.

GELMON, K., *et al.* « Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the Multicenter Canadian Azidothymidine Trial », *AIDS*, 1989, 3, p. 555-561.

RACHLIS, A. R. « Zidovudine (Retrovir®) update », *Can. Med. Assoc. J.*, 1990, 143, p. 1177-1185.

RICHMAN, D. D., *et al.* « The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex (ARC): A double-blind placebo-controlled trial », *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, p. 192-197.

TILL, M., MACDONELL, K. B. « Myopathy with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: HIV-1 or Zidovudine? », *Ann. Intern. Med.*, 1990, 113, p. 492-494.

VOLBERDING, P. A., *et al.* « Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter », *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 941-949.

YARCHOAN, R., *et al.* « Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides », *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, p. 726-738.

Didanosine (chapitre 3)

COOLEY, *et al.* « Once daily administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. Results of a phase 1 trial », *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 1340-1345.

LAMBERT, J. S., *et al.* « 2', 3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase 1 trial », *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 1333-1340.

ROZENCWEIG, M., *et al.* « Overview of phase 1 trials of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) conducted on adult patients », *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, p. S570-S575.

YARCHOAN, R., *et al.* « The National Cancer Institute phase 1 study of 2',3'-dideoxyinosine administration in adults with AIDS or AIDS-related complex: analysis of activity and toxicity profiles », *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, p. S522-S533.

PERSONNES-RESSOURCES DANS LES RÉGIONS

CÔTE OUEST

Julio S.G. Montaner, M. D., FRCPC
St. Paul's Hospital C-371
1081 Burrard St.
Vancouver (C.-B.) V6Z 1Y6

Tél. : (604) 631-5036
Téléc. : (604) 631-5210

W. Alastair McLeod, M. D., M. Sc., FRCPC
Suite 302
1160 Burrard St.
Vancouver (C.-B.) V6Z 2E8

Tél. : (604) 688-1388
Téléc. : (604) 682-8656

PRAIRIES

M. John Gill, M. D., FRCPC
University of Calgary
Health Science Centre
3330 Hospital Dr N.W.
Calgary (Alberta) T2N 4N1

Tél. : (403) 220-6032
Téléc. : (403) 283-4740

ONTARIO

Anita R. Rachlis, M. D., FRCPC
A226
Sunnybrook Health Science Centre
2075 Bayview Ave
Toronto (Ontario) M4N 3M5

Tél. : (416) 480-4689
Téléc. : (416) 480-5808

QUÉBEC

Raymond Beaulieu, M. D., FRCPC
Hôtel-Dieu de Montréal
3840, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec) H2W 1T8

Tél. : (514) 843-2697
Téléc. : (514) 843-2708

MARITIMES

Walter F. Schlech, M. D., FRCPC
ACC-4089
Victoria General Hospital
1278 Tower Rd.
Halifax (N.-É.) B3H 2Y9

Tél. : (902) 428-3742
Téléc. : (902) 428-2023